·综述·

DOI：10.12449/JCH260123

髓系细胞在肝纤维化中的作用及其机制

崔承杰，赵珍珍，崔　静，臧淑娴，付　娜

河北医科大学第三医院中西医结合肝病科，石家庄 050051

通信作者：付娜，38200273@hebmu.edu.cn（ORCID：0009-0006-2071-6307）

摘要：肝纤维化是由多种慢性致病因素引起的以肝脏细胞外基质过度沉积、肝脏结构和功能异常为特征的复杂动态过程。若不及时进行抗纤维化治疗，可进展为肝硬化乃至肝癌。肝纤维化的发病机制复杂，既往研究多集中于肝星状细胞活化。而近年研究发现，髓系细胞因具有多向分化的潜能，亦可参与肝纤维化的发生发展。本文系统综述了髓系细胞在肝纤维化中的作用及调控机制，以期为临床诊断及靶向治疗提供科学参考依据。

关键词：肝纤维化；髓系细胞；作用机制

基金项目：河北省自然科学基金精准医学联合基金培育项目（H2025206096）；政府资助临床医学优秀人才项目（ZF2024072）；河北省中医药类科学研究课题计划项目（2025320）

Role and mechanism of myeloid cells in hepatic fibrosis

CUI Chengjie, *ZHAO Zhenzhen*, *CUI Jing*, *ZANG Shuxian*, *FU Na*

Department of Traditional and Western Medical Hepatology, *Third Hospital of Hebei Medical University*, *Shijiazhuang 050051*, *China*

Corresponding author: *FU Na*, *38200273@hebmu.edu.cn* (*ORCID*: *0009-0006-2071-6307*)

Abstract: Hepatic fibrosis is a complex dynamic process caused by multiple chronic pathogenic factors, characterized by excessive accumulation of liver extracellular matrix and abnormal liver structure and function. If anti-fibrotic treatment is not performed in time, it can progress to liver cirrhosis and even liver cancer. Hepatic fibrosis has a complex pathogenesis, and previous studies mainly focused on the activation of hepatic stellate cells. Recent studies have shown that myeloid cells have the potential of multi-directional differentiation and can also participate in the development and progression of hepatic fibrosis. This article systematically reviews the role and regulatory mechanism of myeloid cells in hepatic fibrosis, in order to provide a reference for clinical diagnosis and targeted therapy.

Key words: Hepatic Fibrosis; Myeloid Cells; Mechanism

Research funding: Cultivation Project of Precision Medicine Joint Fund of Natural Science Foundation of Hebei Province (H2025206096); Government Funded Project for Outstanding Talents in Clinical Medicine (ZF2024072); Hebei Province Traditional Chinese Medicine Scientific Research Project Plan (2025320)

肝纤维化是由多种慢性肝损伤因素（如病毒感染、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝炎和胆汁淤积等）引起的肝脏细胞外基质（extracellular matrix，ECM）过度沉积，是肝脏炎症进展为肝硬化甚至原发性肝癌的关键环节[1]。在全球范围内，肝纤维化及相关终末期肝病（如肝硬化和肝癌）的发病率和病死率呈逐年上升趋势，已成为严重的公共卫生问题。肝纤维化的发病机制复杂，现有研究多集中于肝星状细胞（hepatic stellate cell，HSC），而髓系细胞因具有多向分化的潜能亦在肝纤维化的发生发展中发挥重要作用。在肝损伤初期，髓系细胞迅速响应损伤信号，释放大量促炎因子、活性氧（reactive oxygen species，ROS）和趋化因子等，放大炎症级联反应，并通过直接或间接激活

静息态HSC,启动肝纤维化进程。随着疾病进展或损伤消退,髓系细胞又能通过分泌抗炎因子、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)以及促进HSC凋亡或衰老,诱导肝纤维化消退。由促纤维化向促纤维化消退的转换及其精确调控是决定纤维化进程的核心环节。因此,深入探讨髓系细胞在肝纤维化中的作用及调控机制,对探索新型抗纤维化靶点、开发新型治疗策略具有重要意义。

1 髓系细胞的来源及动员

1.1 *髓系细胞来源及分化调控* 髓系细胞起源于骨髓,由多能造血干细胞分化而来。造血干细胞向髓系细胞的分化过程受到多种因素精密调控,包括细胞因子[如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)-α、巨噬细胞集落刺激因子等]、转录因子(如CCAAT增强子结合蛋白α、富含嘌呤盒1等)、ECM及骨髓微环境信号等[2-6]。骨髓、血液和组织中的髓系细胞在响应外界刺激后,可分化为多种功能各异的终末细胞。这一分化过程由受体蛋白与细胞外信号相互作用决定,最终形成巨噬细胞、单核细胞、粒细胞、循环树突状细胞及骨髓源性抑制细胞等亚群。近年来,单细胞测序技术的应用进一步揭示了髓系细胞在肝纤维化等病理状态下的分化复杂性和功能异质性[7]。

1.2 *肝纤维化进程中髓系细胞动员* 在肝纤维化进程中,多种细胞因子、信号转导通路及免疫调节机制共同发挥作用,激活髓系细胞以应对组织损伤并维持稳态。炎症、应激和癌症等病理因素可诱导髓系细胞从骨髓中快速动员。

髓系细胞表面表达多种Toll样受体(toll-like receptors,TLR),能识别病原体相关分子模式和损伤相关分子模式,进而触发炎症反应。研究表明,在肝纤维化进程中,巨噬细胞高表达肿瘤坏死因子样配体1A,通过上调肝组织中C-C趋化因子配体2(C-C chemokine ligand 2,CCL2)表达,促进巨噬细胞向肝脏募集,并上调转化生长因子(transforming growth factor,TGF)-β1、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor,PDGF)、TNF-α和IL-1β表达,进而激活HSC并促进Ⅰ型胶原合成[8]。Calcagno等[9]通过单细胞转录组测序发现,NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor amily pyrin domain containing 3,NLRP3)炎症小体的激活可诱导慢性髓外造血,促使髓系祖细胞分化为促炎性中性粒细胞、单核细胞及其衍生的巨噬细胞,同时抑制肝细胞代谢途径,并通过调控胶原和ECM相关基因的表达,激活HSC,推动肝纤维化进程。

2 髓系细胞在肝纤维化中的异质性

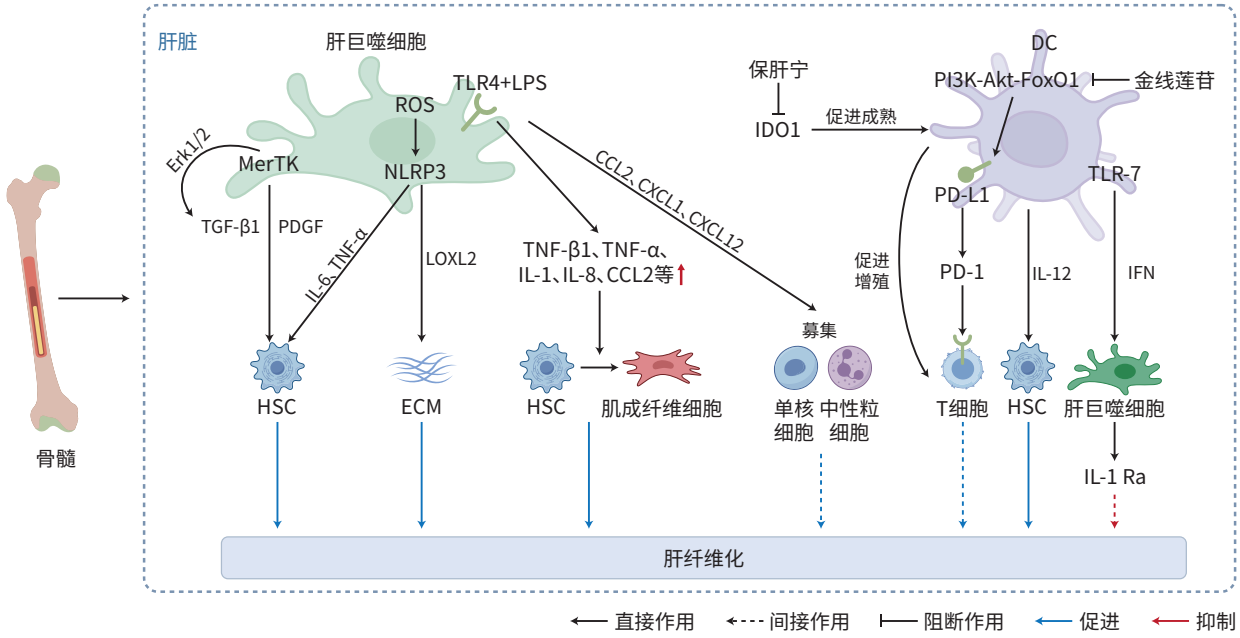
2.1 *肝驻留髓系细胞*

2.1.1 *肝巨噬细胞* 肝巨噬细胞又称Kupffer细胞,其作为肝脏常驻的巨噬细胞,在先天性免疫、吞噬功能和组织修复中发挥关键作用,对维持肝脏稳态和促进损伤后修复至关重要。在肝纤维化进程中,Kupffer细胞表现出双重作用,包括参与炎症反应的调控以及推动纤维化进程。

Kupffer细胞通过多种机制促进肝纤维化和肝脏炎症:(1)信号通路激活:Kupffer细胞表达MerTK信号、NLRP3炎症小体以及经典的TGF-β和PDGF通路,直接参与纤维化信号的传递;(2)细胞间相互作用:Kupffer细胞与HSC等非实质细胞相互作用,促进HSC的活化和增殖,进而推动纤维化进程;(3)炎症因子释放:Kupffer细胞通过表面TLR4与脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)结合,释放TNF-β1、TNF-α、IL-1、IL-8和CCL2等促炎因子,激活肌成纤维细胞,导致组织瘢痕形成和肝纤维化;(4)免疫细胞募集:Kupffer细胞通过分泌趋化因子CCL2、C-X-C基序趋化因子配体(C-X-C motif chemokine ligand,CXCL)1和CXCL12,募集单核细胞和中性粒细胞至肝脏,进一步加剧炎症和纤维化;(5)Kupffer细胞直接调节ECM重塑:Kupffer细胞通过表达赖氨酰氧化酶样蛋白2促进胶原交联和瘢痕形成(图1)[10-16]。在酒精性肝病中,通过TLR4信号通路激活Kupffer细胞,下调骨形态发生蛋白和激活素膜结合抑制剂的表达,并诱导ROS和还原型辅酶Ⅱ氧化酶的生成。上述变化通过TGF-β信号转导促进Ⅰ型胶原蛋白表达,激活HSC向肌成纤维细胞转化,最终导致肝纤维化的进展[11]。此外,Kupffer细胞的活化程度可通过可溶性CD163水平进行监测,为肝纤维化的诊断提供了潜在生物标志物[17]。

2.1.2 *肝树突状细胞(dendritic cell,DC)* DC作为专职抗原提呈细胞,在肝脏免疫微环境中发挥关键调控作用。肝脏DC主要以未成熟状态存在,数量较少但分布广泛;在病理条件下,DC可迅速成熟并获得激活T细胞的能力。

研究表明,DC异常活化可通过双重机制参与肝纤维化,包括激活T细胞免疫应答以及直接促进HSC活化。近年来研究发现,部分天然化合物如金线莲苷可通过调控PI3K-Akt-FoxO1信号轴,增强DC的免疫抑制功能,从而显著改善四氯化碳诱导的肝纤维化小鼠模型[18]。中药复方保肝宁通过下调吲哚胺2,3-双加氧酶1



注：MerTK，原癌基因酪氨酸激酶；Erk，外细胞质信号调节激酶；TGF，转化生长因子；PDGF，血小板衍生生长因子；ROS，活性氧；NLRP3，NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3；TNF，肿瘤坏死因子；TLR，Toll样受体；LPS，脂多糖；IL，白细胞介素；LOXL，赖氨酰氧化酶样蛋白；CCL，C-C趋化因子配体；CXCL，C-X-C基序趋化因子配体；HSC，肝星状细胞；ECM，细胞外基质；DC，树突状细胞；IDO1，吲哚胺2，3-双加氧酶1；PI3K，磷脂酰肌醇3激酶；AKT，蛋白激酶B；FoxO1，叉头盒O1；PD-L1，程序性死亡-配体1；PD-1，程序性死亡蛋白受体-1；IFN，干扰素；IL-1Ra，IL-1受体拮抗剂。

图1　Kupffer细胞及DC在肝纤维化中的作用机制

Figure 1　Mechanism of Kupffer cells and dendritic cells in hepatic fibrosis

表达、调节DC成熟表型，展现出良好的抗纤维化效果[19]。此外，DC还通过TLR信号通路参与纤维化调控。TLR7的激活可诱导DC分泌干扰素（interferon，IFN），进而刺激Kupffer细胞产生IL-1受体拮抗剂等（图1）[20]。

2.2　募集的髓系细胞

2.2.1　髓系巨噬细胞

肝纤维化中募集的巨噬细胞是由单核细胞和骨髓来源的巨噬细胞共同构成，两者本质是同一种细胞，均起源于骨髓中的造血干细胞。在体内，两者均经由单核细胞阶段在组织中进一步分化而成；而在体外培养中，后者可直接由骨髓细胞诱导分化获得。

2.2.1.1　单核细胞来源巨噬细胞（monocyte-derived macrophage，MDM）　MDM是肝脏炎症和纤维化过程中的关键效应细胞，具有动态可塑性。在肝损伤早期，MDM参与组织修复和巨噬细胞池再生；而在慢性损伤中，则促进纤维化进程。

循环单核细胞向巨噬细胞的分化机制复杂。Horn等[21]研究发现，肝细胞损伤后释放高迁移率族蛋白B1、线粒体DNA、腺苷二磷酸、游离脂肪酸、L氧化型低密度脂蛋白等损伤相关分子模式，可激活胚胎Kupffer细胞分泌CCL2/5、CXCL9/10等趋化因子，招募循环免疫细胞至肝脏，进而驱动单核细胞分化为巨噬细胞。在非酒精性脂肪性肝炎动物模型中，肝细胞损伤后释放富含半胱氨酸的血管生成诱导剂61，通过IRAK4/SYK/NF-κB信号通路驱动浸润的单核细胞分化为巨噬细胞[22]。Hou等[23]研究表明，肝脏炎症激活S100A8/A9-TLR4-NF-κB信号，驱动单核细胞向$Ly6C^{high}$巨噬细胞分化。

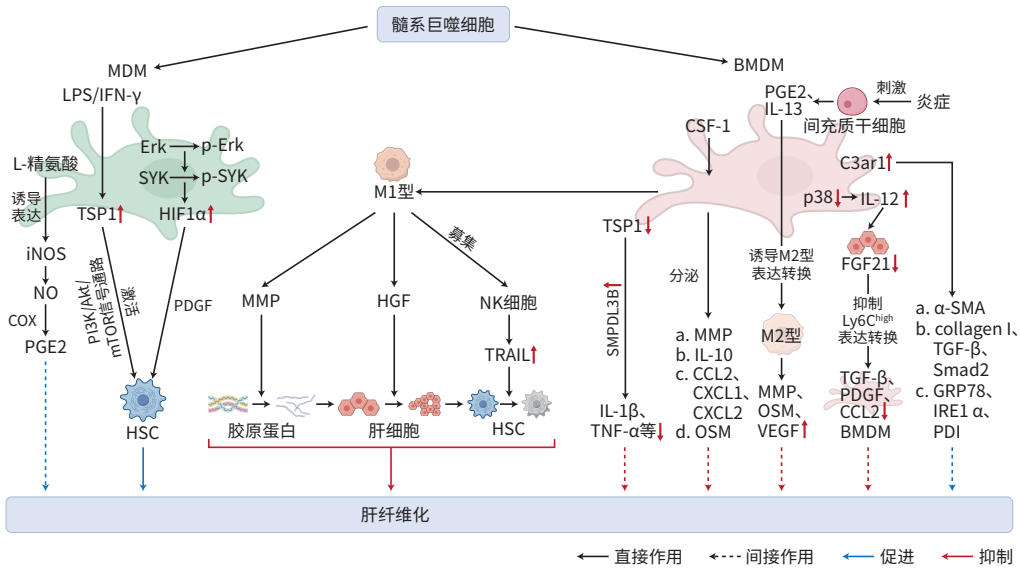
MDM促纤维化的机制主要包括：（1）通过诱导型一氧化氮合酶催化L-精氨酸生成大量促炎性细胞因子NO，后激活环氧合酶增加前列腺素E2（prostaglandin E2，PGE2）的产生，进而促进肝纤维化发生[24]；（2）由LPS和IFN-γ激活MDM，上调血小板反应蛋白1（thrombospondin 1，TSP1）表达，通过PI3K/Akt/mTOR信号通路直接激活HSC[25]；（3）通过SYK/Erk/HIF1α轴调节PDGF，影响炎症修复平衡（图2）[26]。

Brenig等[27]研究发现，循环单核细胞数量与肝硬化严重程度呈正相关。这些细胞不仅直接分泌TGF-β激活HSC[28]，更重要的是通过分化为MDM间接促进胶原沉积。因此，靶向单核细胞向MDM的转化过程，如阻断关键分化信号通路等，已成为抗纤维化治疗的新策略。

2.2.1.2　骨髓来源巨噬细胞（bone marrow-derived macrophages，BMDM）　BMDM在不同环境信号的刺激下，可极化为M1或M2型巨噬细胞，分别表现出不同的基因表达谱及生物功能，其表型可塑性在肝纤维化中具有双向调

控作用。M1型BMDM可通过调节肝脏微环境，分泌MMP和肝生长因子，分别增强胶原蛋白降解和肝细胞增殖，募集自然杀伤细胞释放TNF相关凋亡诱导配体，并诱导HSC凋亡，从而抑制四氯化碳或胆管结扎模型中的纤维化进展[29]。TSP1抑制巨噬细胞鞘磷脂磷酸二酯酶样3B表达，缺失TSP1的BMDM过表达鞘磷脂磷酸二酯酶样3B，阻碍TSP1诱导的IL-1β和TNF-α等促炎细胞因子表达，减轻肝脏炎症及纤维化[30]。集落刺激因子1诱导的BMDM通过分泌MMP、抗炎分子（IL-10）、趋化因子（CCL2、CXCL1和CXCL2）和促再生因子（抑瘤素M），发挥抗肝纤维化作用。间充质干细胞在炎症刺激后可释放PGE2和IL-13，诱导巨噬细胞表型转向M2型，通过上调抗肝纤维化因子MMP及促再生因子（抑瘤素2、血管内皮生长因子）[31]，促进组织修复并缓解肝纤维化。信号通路分析显示，p38缺失可上调促炎因子IL-12表达进而抑制肝细胞成纤维细胞生长因子21分泌；成纤维细胞生长因子12则通过驱动Ly6C^{high}表型转化，促进TGF-β、PDGF、CCL2等促纤维化因子释放[32-33]。在脂肪肝纤维化模型中，BMDM通过上调肝脏补体3a受体1基因表达，促使α平滑肌肌动蛋白、促纤维化因子（Ⅰ型胶原蛋白、TGF-β、Smad2）、内质网应激标志物（葡萄糖调节蛋白78、肌醇需求酶1α、蛋白二硫键异构酶）的表达上调（图2）[34]。上述研究结果揭示了BMDM功能调控的分子网络，为靶向巨噬细胞极化的治疗策略提供理论依据。

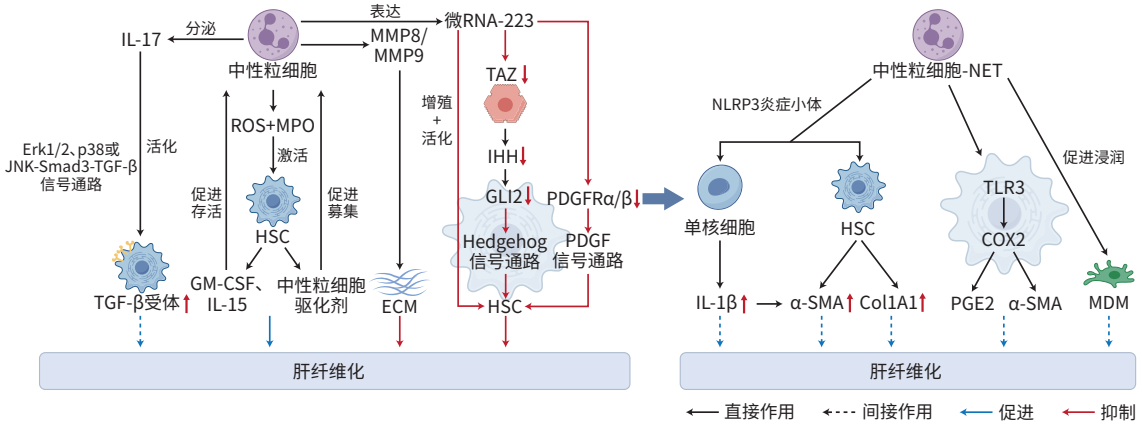
2.2.2　中性粒细胞　中性粒细胞在肝纤维化进程中表现出动态双向调控作用：一方面，中性粒细胞通过分泌IL-17，经IL-17/c-JNK信号通路增强Smad3磷酸化，协同Erk1/2-p38通路激活HSC，并上调HSC中TGF-β受体表达；同时，产生的ROS和髓过氧化物酶也可激活HSC，通过产生粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和IL-15促进中性粒细胞存活，并产生细胞因子诱导的中性粒细胞趋化剂，促进中性粒细胞募集，从而产生正反馈并加剧肝纤维化。另一方面，中性粒细胞通过释放MMP8/MMP9降解ECM，或通过微RNA-223胞外囊泡传递直接抑制HSC活化和增殖、TAZ-IHH-GLI2信号通路或PDGF信号通路，从而减轻纤维化[35-38]。值得注意的是，中性粒细胞外陷阱（neutrophil extracellular trap，NET）在代谢相关脂肪性肝炎和病毒性肝炎中表现出显著的促纤维化效应：NET通过NLRP3炎症小体激活HSC，并可经由TLR3/COX2/PGE2轴诱导HSC代谢重编程，促进Ⅰ型胶原蛋白α1链、α平滑肌肌动蛋白和PGE2表达；同时，也可促进单核细胞产生IL-1β，进而增加HSC中α平滑肌肌动蛋白的表达（图3）[39-40]。临床研究显示，非酒精性脂肪性肝炎患者



注：MDM，单核细胞来源巨噬细胞；LPS，脂多糖；iNOS，诱导型一氧化氮合酶；NO，一氧化氮；PGE2，前列腺素E2；IFN-γ，干扰素γ；TSP1，血小板反应蛋白1；Erk，外细胞质信号调节激酶；mTOR，雷帕霉素靶蛋白；SYK，脾酪氨酸激酶；HIF1α，缺氧诱导因子1α；PDGF，血小板衍生生长因子；HSC，肝星状细胞；BMDM，骨髓来源巨噬细胞；MMP，基质金属蛋白酶；HGF，肝生长因子；NK细胞，自然杀伤细胞；TRAIL，TNF相关凋亡诱导配体；SMPDL3B，鞘磷脂磷酸二酯酶样3B；IL，白细胞介素；TNF，肿瘤坏死因子；CSF1，集落刺激因子1；CCL，C-C驱化因子配体；CXCL，C-X-C基序驱化因子配体；OSM，抑瘤素M；VEGF，血管内皮生长因子；TGF-β，转化生长因子β；FGF21，成纤维细胞生长因子21；C3ar1，肝脏补体3a受体1；α-SMA，α平滑肌肌动蛋白；collagen Ⅰ，胶原蛋白Ⅰ；GRP78，葡萄糖调节蛋白78；IRE1α，肌醇需求酶1α；PDI，蛋白二硫键异构酶。

图2　髓系巨噬细胞在肝纤维化中的作用机制

Figure 2　Mechanism of myeloid macrophages in hepatic fibrosis



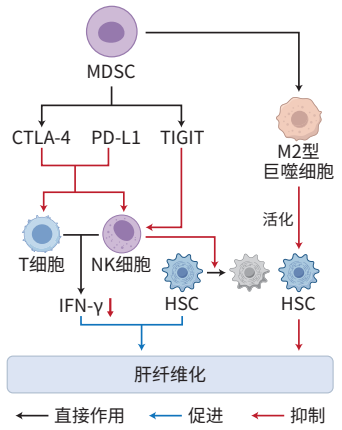
注：JNK，c-Jun氨基末端激酶；TGF-β，转化生长因子-β；IL，白细胞介素；MMP，基质金属蛋白酶；PDGF，血小板衍生生长因子；α-SMA，α平滑肌肌动蛋白；PGE2，前列腺素E2；NLRP3，NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3；SMPDL3B，鞘磷脂磷酸二酯酶样3B；TLR：Toll样受体；ROS，活性氧；MPO，髓过氧化物酶；TAZ，具有PDZ结合序列的转录共激活因子；IHH，印度刺猬蛋白；GLI2，GLI锌指2；NET，中性粒细胞外陷阱；Col1A1，Ⅰ型胶原蛋白α1链；COX2，环氧化酶2；MDM，单核细胞来源巨噬细胞；HSC，肝星状细胞；ECM，细胞外基质；GM-CSF，粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子；Erk，外细胞质信号调节激酶。

图3　中性粒细胞在肝纤维化中的作用机制

Figure 3　Mechanism of neutrophils in hepatic fibrosis

血清NET水平与MDM浸润及肝细胞癌进展呈正相关[41]。这种功能异质性提示靶向中性粒细胞特定亚群，如抑制NET形成或调控微RNA-223表达，可能成为肝纤维化治疗的新策略。

2.2.3　骨髓源性抑制细胞（myeloid-derived suppressor cell，MDSC）　MDSC是一类在病理状态下由未成熟髓系细胞分化受阻形成的异质性细胞群，在肝纤维化进程中呈现双重调控特性。临床研究表明，慢性肝病患者肝脏中$CD11b^{+}CD33^{+}$ MDSC显著扩增，其水平与肝纤维化程度呈正相关[42]。在HBV相关肝纤维化中，MDSC通过上调程序性死亡受体配体1和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4，抑制T细胞和自然杀伤细胞分泌IFN-γ；同时通过程序性死亡受体配体Ⅰ和T细胞免疫球蛋白及ITIM结构域蛋白阻断自然杀伤细胞对活化HSC的杀伤作用，从而促进纤维化进展（图4）[43]。值得注意的是，MDSC亦可分化为M2型巨噬细胞，并通过直接抑制HSC活化发挥抗纤维化作用，这种功能转换受局部微环境严格调控[44-45]。MDSC在肝纤维化中表现出的矛盾作用，提示其功能具有时空依赖性，可为靶向治疗提供复杂但重要的调控节点。



注：MDSC，骨髓源性抑制细胞；PD-L1，程序性死亡受体配体1；NK，自然杀伤细胞；IFN，干扰素；CTLA-4，细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4；TIGIT，T细胞免疫球蛋白及ITIM结构域蛋白；HSC，肝星状细胞。

图4　MDSC在肝纤维化中的作用机制

Figure 4　Mechanism of myeloid-derived suppressor cells in hepatic fibrosis

3　小结与展望

髓系细胞作为肝脏固有免疫系统的重要组成部分，在肝纤维化发生、发展中发挥多方面作用。巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞、DC和MDSC等通过分泌细胞因子、趋化因子等物质，以及与其他细胞相互作用，共同调节肝脏炎症、免疫应答、ECM代谢、血管生成和HSC活化等，共同影响肝纤维化进程。

当前，针对髓系细胞的抗肝纤维化治疗策略已取得多方面进展。瑞沙托维作为TLR4抑制剂靶向Kupffer细胞，抑制LPS引起的炎症与肝细胞损伤，减少TNF-α、IL-6等炎症因子产生，同时可抑制成纤维细胞分化与胶原合成[46]，该药物治疗酒精性肝病已进入Ⅱ期临床研究阶段。另有研究提出，针对MerTK通路的非

酒精性脂肪性肝炎治疗策略，如TAM受体抑制剂（RU301、BMS-777607）、全反式维甲酸和特异性肝脏巨噬细胞靶向敲除MerTK技术，但其疗效仍需临床研究进一步验证[47]。此外，靶向巨噬细胞免疫代谢的抗纤维化治疗也成为新的研究方向，如转录因子C-Rel是调节巨噬细胞代谢、诱导巨噬细胞极化的关键，当其与表达6-磷酸果糖-2-激酶-3的启动子结合时，细胞糖酵解增强，诱导M1型极化，推动肝纤维化发生；而与6-磷酸果糖-2-激酶-1启动子结合时，细胞氧化磷酸化增强，诱导M2型极化，抑制HSC活化，延缓肝纤维化发展[48]。目前，靶向髓系细胞的研究多侧重于巨噬细胞，而靶向树突状细胞、中性粒细胞以及骨髓源性抑制性细胞等的治疗方法尚待进一步开发。

未来研究仍需进一步采用单细胞测序、空间转录组学等技术，系统解析髓系细胞各亚群之间相互作用及其在肝纤维化不同阶段的动态变化，深入阐明髓系细胞功能调控及亚型分化的关键基因及信号通路，为抗肝纤维化治疗方案的探索提供新靶点。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：崔承杰负责文献阅读及综述撰写；赵珍珍负责设计论文框架、绘制机制图；崔静、臧淑娴负责绘制机制图；付娜负责拟定写作思路，指导撰写综述并最后定稿。

参考文献：

[1] Liver Disease Committee, Chinese Association of Integrative Medicine. Guidelines for diagnosis and treatment of liver fibrosis with integrated traditional Chinese and western medicine (2019 edition)[J]. J Chin Hepatol, 2019, 35(7): 1444-1449. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-5256.2019.07.007.
中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南（2019年版）[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(7): 1444-1449. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.07.007.

[2] YAMASHITA M, PASSEGUÉ E. TNF-α coordinates hematopoietic stem cell survival and myeloid regeneration[J]. Cell Stem Cell, 2019, 25(3): 357-372. e7. DOI: 10.1016/j.stem.2019.05.019.

[3] BOZHILOV YK, HSU I, BROWN EJ, et al. *In vitro* human haematopoietic stem cell expansion and differentiation[J]. Cells, 2023, 12(6): 896. DOI: 10.3390/cells12060896.

[4] PIETRAS EM, MIRANTES-BARBEITO C, FONG S, et al. Chronic interleukin-1 exposure drives haematopoietic stem cells towards precocious myeloid differentiation at the expense of self-renewal[J]. Nat Cell Biol, 2016, 18(6): 607-618. DOI: 10.1038/ncb3346.

[5] MOSSADEGH-KELLER N, SARRAZIN S, KANDALLA PK, et al. M-CSF instructs myeloid lineage fate in single haematopoietic stem cells[J]. Nature, 2013, 497(7448): 239-243. DOI: 10.1038/nature12026.

[6] ZHANG P, XU LM, GAO JS, et al. 3D collagen matrices modulate the transcriptional trajectory of bone marrow hematopoietic progenitors into macrophage lineage commitment[J]. Bioact Mater, 2022, 10: 255-268. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.08.032.

[7] WAN LF, PAN WT, YONG YT, et al. Research progress of single-cell transcriptome sequencing technology in liver fibrosis[J]. Curr Biotechnol, 2024, 14(5): 793-804. DOI: 10.19586/j.2095-2341.2024.0078.
万令飞, 潘文婷, 雍雨婷, 等. 单细胞转录组测序技术在肝纤维化中的研究进展[J]. 生物技术进展, 2024, 14(5): 793-804. DOI: 10.19586/j.2095-2341.2024.0078.

[8] GUO JB. Effects of constitutive TL1A expression on myeloid cells in liver fibrogenesis and its reversal in mice[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2016. DOI:10.7666/d.D843844.
郭金波. 髓系细胞高表达TL1A在实验性小鼠肝纤维化发生和逆转过程中作用的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016. DOI: 10.7666/d.D843844.

[9] CALCAGNO DM, CHU A, GAUL S, et al. NOD-like receptor protein 3 activation causes spontaneous inflammation and fibrosis that mimics human NASH[J]. Hepatology, 2022, 76(3): 727-741. DOI: 10.1002/hep.32320.

[10] CAI BS, DONGIOVANNI P, COREY KE, et al. Macrophage MerTK promotes liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis[J]. Cell Metab, 2020, 31(2): 406-421. e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.11.013.

[11] LI WY, CHANG N, LI LY. Heterogeneity and function of kupffer cells in liver injury[J]. Front Immunol, 2022, 13: 940867. DOI: 10.3389/fimmu.2022.940867.

[12] SLEVIN E, BAIOCCHI L, WU N, et al. Kupffer cells: Inflammation pathways and cell-cell interactions in alcohol-associated liver disease[J]. Am J Pathol, 2020, 190(11): 2185-2193. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.08.014.

[13] GUILLOT A, TACKE F. Liver macrophages: Old dogmas and new insights[J]. Hepatol Commun, 2019, 3(6): 730-743. DOI: 10.1002/hep4.1356.

[14] KOYAMA Y, BRENNER DA. Liver inflammation and fibrosis[J]. J Clin Invest, 2017, 127(1): 55-64. DOI: 10.1172/JCI88881.

[15] KALLIS YN, SCOTTON CJ, MACKINNON AC, et al. Proteinase activated receptor 1 mediated fibrosis in a mouse model of liver injury: A role for bone marrow derived macrophages[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e86241. DOI: 10.1371/journal.pone.0086241.

[16] LI J, LIU WQ, ZHANG J, et al. The role of mitochondrial quality control in liver diseases: Dawn of a therapeutic era[J]. Int J Biol Sci, 2025, 21(4): 1767-1783. DOI: 10.7150/ijbs.107777.

[17] ZHAO SX, LI WC, FU N, et al. $CD14^+$ monocytes and $CD163^+$ macrophages correlate with the severity of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(6): 228. DOI: 10.3892/etm.2020.9358.

[18] XIANG M, LIU TT, TIAN C, et al. Kinsenoside attenuates liver fibroinflammation by suppressing dendritic cells *via* the PI3K-AKT-FoxO1 pathway[J]. Pharmacol Res, 2022, 177: 106092. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106092.

[19] MO C, XIE SW, GAO L, et al. Baoganning formula alleviates liver fibrosis in mice by inhibiting hepatic IDO1 expression and promoting phenotypic maturation of dendritic cells[J]. J South Med Univ, 2021, 41(7): 1002-1011. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2021.07.06.
莫婵, 谢淑雯, 高磊, 等. 复方保肝宁减轻小鼠肝纤维化的机制: 抑制肝脏组织中的IDO1进而促进树突状细胞表型成熟[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(7): 1002-1011. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2021.07.06.

[20] LI T, LIU HB, HU WY, et al. Role of inflammation in hepatic fibrosis[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(10): 2368-2372. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.10.032.
李婷, 刘华宝, 胡文艳, 等. 炎症在肝纤维化中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(10): 2368-2372. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.10.032.

[21] HORN P, TACKE F. Metabolic reprogramming in liver fibrosis[J]. Cell Metab, 2024, 36(7): 1439-1455. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.05.003.

[22] MOORING M, YEUNG GA, LUUKKONEN P, et al. Hepatocyte CYR61 polarizes profibrotic macrophages to orchestrate NASH fibrosis[J]. Sci Transl Med, 2023, 15(715): eade3157. DOI: 10.1126/scitranslmed.ade3157.

[23] HOU C, WANG D, ZHAO MX, et al. MANF brakes TLR4 signaling by competitively binding S100A8 with S100A9 to regulate macrophage phenotypes in hepatic fibrosis[J]. Acta Pharm Sin B, 2023, 13(10): 4234-4252. DOI: 10.1016/j.apsb.2023.07.027.

[24] RAN JQ, YIN SX, ISSA R, et al. Key role of macrophages in the progression of hepatic fibrosis[J]. Hepatol Commun, 2025, 9(1): e0602. DOI: 10.1097/hc9.0000000000000602.

[25] CHENG S, ZOU YH, ZHANG M, et al. Single-cell RNA sequencing reveals the heterogeneity and intercellular communication of hepatic stel-

late cells and macrophages during liver fibrosis[J]. MedComm, 2023, 4(5): e378. DOI: 10.1002/mco2.378.
[26] CHEN XJ, WANG ZY, HAN S, et al. Targeting SYK of monocyte-derived macrophages regulates liver fibrosis via crosstalking with Erk/Hif1α and remodeling liver inflammatory environment[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(12): 1123. DOI: 10.1038/s41419-021-04403-2.
[27] BRENIG R, POP OT, TRIANTAFYLLOU E, et al. Expression of AXL receptor tyrosine kinase relates to monocyte dysfunction and severity of cirrhosis[J]. Life Sci Alliance, 2020, 3(1): e201900465. DOI: 10.26508/lsa.201900465.
[28] HAMMERICH L, TACKE F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(10): 633-646. DOI: 10.1038/s41575-023-00807-x.
[29] MA PF, GAO CC, YI J, et al. Cytotherapy with M1-polarized macrophages ameliorates liver fibrosis by modulating immune microenvironment in mice[J]. J Hepatol, 2017, 67(4): 770-779. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.022.
[30] GWAG T, REDDY MOOLI RG, LI D, et al. Macrophage-derived thrombospondin 1 promotes obesity-associated non-alcoholic fatty liver disease[J]. JHEP Rep, 2021, 3(1): 100193. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100193.
[31] WATANABE Y, TSUCHIYA A, SEINO S, et al. Mesenchymal stem cells and induced bone marrow-derived macrophages synergistically improve liver fibrosis in mice[J]. Stem Cells Transl Med, 2019, 8(3): 271-284. DOI: 10.1002/sctm.18-0105.
[32] CRESPO M, NIKOLIC I, MORA A, et al. Myeloid p38 activation maintains macrophage-liver crosstalk and BAT thermogenesis through IL-12-FGF21 axis[J]. Hepatology, 2023, 77(3): 874-887. DOI: 10.1002/hep.32581.
[33] LI ST, ZHOU B, XUE M, et al. Macrophage-specific FGF12 promotes liver fibrosis progression in mice[J]. Hepatology, 2023, 77(3): 816-833. DOI: 10.1002/hep.32640.
[34] HAN JQ, ZHANG X, LAU JK, et al. Bone marrow-derived macrophage contributes to fibrosing steatohepatitis through activating hepatic stellate cells[J]. J Pathol, 2019, 248(4): 488-500. DOI: 10.1002/path.5275.
[35] TANG JJ, YAN ZJ, FENG QY, et al. The roles of neutrophils in the pathogenesis of liver diseases[J]. Front Immunol, 2021, 12: 625472. DOI: 10.3389/fimmu.2021.625472.
[36] SAIJOU E, ENOMOTO Y, MATSUDA M, et al. Neutrophils alleviate fibrosis in the CCl(4)-induced mouse chronic liver injury model[J]. Hepatol Commun, 2018, 2(6): 703-717. DOI: 10.1002/hep4.1178.
[37] WANG XL, SEO W, PARK SH, et al. microRNA-223 restricts liver fibrosis by inhibiting the TAZ-IHH-GLI2 and PDGF signaling pathways *via* the crosstalk of multiple liver cell types[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(4): 1153-1167. DOI: 10.7150/ijbs.58365.
[38] QI JS, PING DB, SUN X, et al. The role of neutrophils in liver fibrosis[J]. Chin Hepatol, 2023, 28(9): 1127-1130. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2023.09.029.
齐婧姝, 平大冰, 孙鑫, 等. 中性粒细胞在肝纤维化中的作用[J]. 肝脏, 2023, 28(9): 1127-1130. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2023.09.029.
[39] BABUTA M, MOREL C, DE CARVALHO RIBEIRO M, et al. Neutrophil extracellular traps activate hepatic stellate cells and monocytes *via* NLRP3 sensing in alcohol-induced acceleration of MASH fibrosis[J]. Gut, 2024, 73(11): 1854-1869. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-331447.
[40] XIA YJ, WANG Y, XIONG Q, et al. Neutrophil extracellular traps promote MASH fibrosis by metabolic reprogramming of HSC[J]. Hepatology, 2025, 81(3): 947-961. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000762.
[41] van der WINDT DJ, SUD V, ZHANG HJ, et al. Neutrophil extracellular traps promote inflammation and development of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology, 2018, 68(4): 1347-1360. DOI: 10.1002/hep.29914.
[42] ZHOU ZJ, LAI PH, ZHANG SL, et al. The relationship between hepatic myeloid-derived suppressor cells and clinicopathological parameters in patients with chronic liver disease[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 6612477. DOI: 10.1155/2021/6612477.
[43] LI TY, YANG Y, ZHOU G, et al. Immune suppression in chronic hepatitis B infection associated liver disease: A review[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(27): 3527-3537. DOI: 10.3748/wjg.v25.i27.3527.
[44] SENDO S, SAEGUSA J, MORINOBU A. Myeloid-derived suppressor cells in non-neoplastic inflamed organs[J]. Inflamm Regen, 2018, 38: 19. DOI: 10.1186/s41232-018-0076-7.
[45] JI B. Study on the mechanism of myeloid suppressor cells in the occurrence of liver fibrosis in mice[D]. Changchun: Jilin University, 2013.
纪柏. 髓样抑制细胞在小鼠肝纤维化发生中的影响机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2013.
[46] GUO FY, WANG DW. Research advances on pathogenesis of liver fibrosis and related therapeutic drugs[J]. Prog Pharm Sci, 2024, 48(11): 838-848. DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2024.11.004.
郭飞宇, 王多伟. 肝纤维化发生机制及相关治疗药物研究进展[J]. 药学进展, 2024, 48(11): 838-848. DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2024.11.004.
[47] SHEN B, LU LG. Mechanism and therapeutic strategy of macrophage myeloid-epithelial-reproductive tyrosine kinase promoting NASH fibrosis[J]. Chin Hepatol, 2020, 25(10): 1021-1023. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2020.10.002.
沈波, 陆伦根. 巨噬细胞髓细胞-上皮-生殖酪氨酸激酶促进NASH纤维化的机制及治疗策略[J]. 肝脏, 2020, 25(10): 1021-1023. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2020.10.002.
[48] XU J, JIN WL, LI X. A new perspective in the treatment of liver fibrosis: Targeting macrophage metabolism[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(4): 922-928. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.027.
许钧, 金卫林, 李汛. 肝纤维化治疗的新视角: 靶向巨噬细胞代谢[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(4): 922-928. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.027.

收稿日期：2025-05-18；**录用日期**：2025-07-01
本文编辑：王亚南

引证本文：CUI CJ, ZHAO ZZ, CUI J, et al. Role and mechanism of myeloid cells in hepatic fibrosis[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(1): 183-189.
崔承杰, 赵珍珍, 崔静, 等. 髓系细胞在肝纤维化中的作用及其机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(1): 183-189.